



Traitement proactif du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1% : étude en double aveugle versus placebo

Marine Cavalie

► To cite this version:

Marine Cavalie. Traitement proactif du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1% : étude en double aveugle versus placebo. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01166234

HAL Id: dumas-01166234

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01166234>

Submitted on 22 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Marine CAVALIE

**Traitement proactif du vitiligo non segmentaire avec le
tacrolimus pommade à 0,1%.**

Etude en double aveugle versus placebo.

Nice 2014

UNIVERSITE DE NICE- SOPHIA-ANTIPOLIS

-FACULTE DE MEDECINE DE NICE-

Traitement proactif du vitiligo non segmentaire par tacrolimus pommade à 0,1% : étude en double aveugle versus placebo

Thèse d'exercice de Médecine

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Nice

Le 10 juin 2014

Par Marine Cavalié, née le 18 février 1986 à Nice

Pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Examineurs de la thèse :

Président : **M. le Professeur Jean-Philippe Lacour**

Assesseurs : **M. le Professeur Philippe Bahadoran**

M. le Docteur Khaled Ezzedine

Directeur de thèse : **M. le Professeur Thierry Passeron**

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HÉBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HAR TER Michel
M. INGLES AKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo

M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | | |
|-----|------------------------|--|
| M. | AMIEL Jean | Urologie (52.04) |
| M. | BENCHIMOL Daniel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M. | CAMOUS Jean-Pierre | Thérapeutique (48.04) |
| M. | DARCOURT Jacques | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. | DELLAMONICA Pierre | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. | DESNUELLE Claude | Biologie Cellulaire (44.03) |
| Mme | EULLER-ZIEGLER Liana | Rhumatologie (50.01) |
| M. | FENICHEL Patrick | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. | FUZIBET Jean-Gabriel | Médecine Interne (53.01) |
| M. | FRANCO Alain | Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01) |
| M. | GASTAUD Pierre | Ophtalmologie (55.02) |
| M. | GILSON Éric | Biologie Cellulaire (44.03) |
| M. | GRIMAUD Dominique | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | HASSEN KHODJA Reda | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| M. | HÉBUTERNE Xavier | Nutrition (44.04) |
| M. | HOFMAN Paul | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. | LACOUR Jean-Philippe | Dermato-Vénéréologie (50.03) |
| Mme | LEBRETON Élisabeth | Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04) |
| M. | MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. | PRINGUEY Dominique | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. | QUATREHOMME Gérald | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. | SANTINI Joseph | O.R.L. (55.01) |
| M. | THYSS Antoine | Cancérologie, Radiothérapie (47.02) |
| M. | VAN OBBERGHEN Emmanuel | Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01) |

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

| | | |
|-----|------------------------|---|
| M. | BATT Michel | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| M. | BÉRARD Étienne | Pédiatrie (54.01) |
| M. | BERNARDIN Gilles | Réanimation Médicale (48.02) |
| M. | BOILEAU Pascal | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. | BONGAIN André | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| Mme | CRENESSE Dominique | Physiologie (44.02) |
| M. | DE PERETTI Fernand | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01) |
| M. | DRICI Milou-Daniel | Pharmacologie Clinique (48.03) |
| M. | ESNAULT Vincent | Néphrologie (52-03) |
| M. | FERRARI Émile | Cardiologie (51.02) |
| M. | GIBELIN Pierre | Cardiologie (51.02) |
| M. | GUGENHEIM Jean | Chirurgie Digestive (52.02) |
| Mme | ICHAÏ Carole | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | LONJON Michel | Neurochirurgie (49.02) |
| M. | MARQUETTE Charles-Hugo | Pneumologie (51.01) |
| M. | MARTY Pierre | Parasitologie et Mycologie (45.02) |
| M. | MOUNIER Nicolas | Cancérologie, Radiothérapie (47.02) |
| M. | MOUROUX Jérôme | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |

| | | |
|-----|---------------------|--|
| M. | PADOVANI Bernard | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. | PAQUIS Philippe | Neurochirurgie (49.02) |
| Mme | PAQUIS Véronique | Génétique (47.04) |
| M. | RAUCOULES-AIMÉ Marc | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| Mme | RAYNAUD Dominique | Hématologie (47.01) |
| M. | ROBERT Philippe | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. | ROSENTHAL Éric | Médecine Interne (53.01) |
| M. | SCHNEIDER Stéphane | Nutrition (44.04) |
| M. | TRAN Albert | Hépto Gastro-entérologie (52.01) |

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

| | | |
|------|---------------------------|---|
| M. | ALBERTINI Marc | Pédiatrie (54.01) |
| Mme | ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatrie (49.04) |
| M. | BAHADORAN Philippe | Cytologie et Histologie (42.02) |
| M. | BAQUÉ Patrick | Anatomie - Chirurgie Générale (42.01) |
| M. | BARRANGER Emmanuel | Gynécologie Obstétrique (54.03) |
| M. | BENIZRI Emmanuel | Chirurgie Générale (53.02) |
| Mme | BLANC-PEDEUTOUR Florence | Cancérologie – Génétique (47.02) |
| M. | BREAUD Jean | Chirurgie Infantile (54.02) |
| Mlle | BREUIL Véronique | Rhumatologie (50.01) |
| M. | CANIVET Bertrand | Médecine Interne (53.01) |
| M. | CARLES Michel | Anesthésiologie Réanimation (48.01) |
| M. | CASSUTO Jill-Patrice | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| M. | CASTILLO Laurent | O.R.L. (55.01) |
| M. | CHEVALLIER Patrick | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. | DUMONTIER Christian | Chirurgie plastique |
| M. | FERRERO Jean-Marc | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | FOURNIER Jean-Paul | Thérapeutique (48-04) |
| M. | FREDENRICH Alexandre | Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04) |
| Mlle | GIORDANENGO Valérie | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| M. | GUÉRIN Olivier | Gériatrie (48.04) |
| M. | HANNOUN-LEVI Jean-Michel | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | IANNELLI Antonio | Chirurgie Digestive (52.02) |
| M. | JOURDAN Jacques | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |
| M. | LEVRAUT Jacques | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | PASSERON Thierry | Dermato-Vénéréologie (50-03) |
| M. | PICHE Thierry | Gastro-entérologie (52.01) |
| M. | PRADIER Christian | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. | ROGER Pierre-Marie | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. | ROHRLICH Pierre | Pédiatrie (54.01) |
| M. | RUIMY Raymond | Bactériologie-virologie (45.01) |
| M. | SADOUL Jean-Louis | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |
| M. | STACCINI Pascal | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04) |
| M. | THOMAS Pierre | Neurologie (49.01) |
| M. | TROJANI Christophe | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. | VENISSAC Nicolas | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03) |

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

| | | |
|----|-----------------------|-------------------|
| M. | SAUTRON Jean-Baptiste | Médecine Générale |
|----|-----------------------|-------------------|

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------|--------------------------|--|
| Mme | ALUNNI-PERRET Véronique | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. | AMBROSETTI Damien | Cytologie et Histologie (42.02) |
| Mme | BANNWARTH Sylvie | Génétique (47.04) |
| M. | BENOLIEL José | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| Mme | BERNARD-POMIER Ghislaine | Immunologie (47.03) |
| Mme | BUREL-VANDENBOS Fanny | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. | DELOTTE Jérôme | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| M. | DOGLIO Alain | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| Mme | DONZEAU Michèle | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. | FOSSE Thierry | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01) |
| M. | FRANKEN Philippe | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. | GARRAFFO Rodolphe | Pharmacologie Fondamentale (48.03) |
| Mme | HINAULT Charlotte | Biochimie et biologie moléculaire (44.01) |
| Mlle | LANDRAUD Luce | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| Mme | LEGROS Laurence | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| Mme | MAGNIÉ Marie-Noëlle | Physiologie (44.02) |
| Mme | MUSSO-LASSALLE Sandra | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. | NAÏMI Mourad | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01) |
| M. | PHILIP Patrick | Cytologie et Histologie (42.02) |
| Mme | POMARES Christelle | Parasitologie et mycologie (45.02) |
| Mlle | PULCINI Céline | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. | ROUX Christian | Rhumatologie (50.01) |
| M. | TESTA Jean | Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. | TOULON Pierre | Hématologie et Transfusion (47.01) |

PROFESSEURS ASSOCIÉS

| | | |
|-----|--------------------------|---|
| M. | DIOMANDE Mohenou Isidore | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. | HOFLIGER Philippe | Médecine Générale |
| M. | MAKRIS Démosthènes | Pneumologie |
| M. | PITTET Jean-François | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| Mme | POURRAT Isabelle | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

| | | |
|-----|------------------|-----------------------------------|
| Mme | CHATTI Kaouthar | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. | GARDON Gilles | Médecine Générale |
| Mme | MONNIER Brigitte | Médecine Générale |
| M. | PAPA Michel | Médecine Générale |

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

| | | |
|-----|---------------------------|-----------------------------------|
| M. | BERTRAND François | Médecine Interne |
| M. | BROCKER Patrice | Médecine Interne Option Gériatrie |
| M. | CHEVALLIER Daniel | Urologie |
| Mme | FOURNIER-MEHOUAS Manuella | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. | QUARANTA Jean-François | Santé Publique |

Remerciements

A mon maître et Président de jury de thèse, **M. le Professeur Jean-Philippe Lacour**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. Je vous admire pour l'étendue de vos connaissances dermatologiques. Je vous respecte pour votre sagesse et votre modestie. J'ai été touchée par votre haute bienveillance et je suis fière et heureuse d'avoir été votre interne.

A mon maître et juge, **M. le Professeur Philippe Bahadoran**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Votre finesse dans l'analyse séméiologique des lésions dermatologiques et vos connaissances encyclopédiques sur le sujet m'impressionnent. J'apprécie beaucoup vos qualités pédagogiques.

A mon maître et juge, **M. le Docteur Khaled Ezzedine**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir collaboré à ce projet. Soyez assuré de mon respect.

A mon directeur de thèse, **M. le Professeur Thierry Passeron**

Vous m'avez transmis la passion de la dermatologie. J'apprécie votre dynamisme et votre optimisme en toutes circonstances. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances sur le vitiligo en tant que spécialiste de renommée mondiale sur le sujet et pour votre grande disponibilité dans le cadre de ce travail de thèse. J'ai beaucoup de chance d'avoir mené plusieurs projets de mon internat avec vous.

Tous mes remerciements et ma sincère gratitude au **Docteur Eric Fontas** qui a réalisé l'analyse statistique ainsi qu'à **Olivier Bailet** pour son aide précieuse dans la collecte des données.

Je remercie pour leur enseignement tous mes maîtres d'internat :

M. le Professeur Jean-Paul Ortonne, vous êtes le fondateur de ce service, soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Christine Chiaverini pour partager vos connaissances précieuses dans ce domaine si particulier qu'est la Dermato-pédiatrie.

M. le Docteur Pascal Delgiudice, pour votre sympathie et votre passion pour l'infectiologie.

M. le Docteur Thomas Hubiche, pour votre encadrement lors de mon séjour varois.

M. le Professeur Jean-Gabriel Fuzibet, pour votre accueil chaleureux dans le service de Médecine Interne.

M. le Docteur Pierre-Yves Jeandel, pour votre sens de l'observation et votre esprit critique.

M. le Professeur Eric Rosenthal, pour votre sympathie lors de mon passage en médecine interne.

M. le Docteur Eric Cua, pour votre style inimitable et votre flegme royaliste.

Madame le Docteur Evelyne Bernard, pour votre expertise osseuse bien avisée.

Merci à mes anciens et actuels chefs de clinique :

Damien pour m'avoir transmis tes connaissances hippocratiques et poétiques en Dermatologie!

Florence pour ta patience et ta douceur. Ton expérience m'a beaucoup aidée dans la rédaction de cette thèse.

Laura, j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toi, ta présence au quotidien me manque...

Emeline, pour tes avis éclairés!

Henri, pour ta camaraderie!

Merci à mes anciens et nouveaux co-internes :

Feriel(ita), ta bonne humeur et ta joie de vivre illuminent mes journées, je veux te voir tous les jours (et ce sera bientôt le cas)!

Katerina, ma grecque...Tu me manques beaucoup, je pense très souvent à toi, je suis très heureuse d'être ton amie.

Catherine (Surinam), pour cette complicité bien sympathique qui s'est instaurée entre nous pendant ce dernier semestre.

Yona, j'ai apprécié de partager mon internat avec toi, j'ai hâte de clôturer tout cela par ta thèse!

Alex, pour ces bons moments passés ensemble et ceux à venir...

Hélène, pour ta simplicité et ton dynamisme, j'ai hâte de profiter de ce semestre en ta compagnie!

Sophie N., je suis ravie de partager ce semestre avec toi, j'apprécie beaucoup ta joyeuse compagnie!

Nouran, pour le glamour que tu apportes à mon quotidien médical!

Momen, j'ai hâte qu'on renouvelle nos sessions chicha/ thé à la menthe!

Huda, pour ton sérieux et ta grande gentillesse.

Emilie la Marmotte, que je regrette tes appartenances marseillaises...j'aurais bien passé quelques années de plus en ta compagnie!

Solo, pour veiller au style des internes de dermato!

Sophie (Bernadette), encore une touche Glam dans le quotidien des déjeuners moroses à l'internat, on a bien rigolé!

Cécile, tu l'as tellement bien dit que je reprends tes mots : tu es mon coup de cœur de l'internat et je suis ravie de partager cette passion commune pour la lessive avec toi!

Sophie E., je n'avais pas de chapitre diététicienne...J'ai de la chance d'avoir fait ta connaissance, je me réjouis de toutes nos futures bières du jeudi ou du dimanche!

Kristina et **Sonia**, mes « room-mates » fréjussiennes! Ce semestre varois n'aurait pas été aussi cool sans vous!

Domi, tu es inclassable! Ton dynamisme sexy et glamour a rythmé mes journées de médecine interne!

Merci à toute l'équipe de Dermato :

A toutes l'équipe des consult qui prend bien soin de moi et qui partage mon quotidien :

Mme Valin, Agnès, Emilie, Magali, Christine, Sandrine, Valérie, Sandrine N., Stephanie, Christelle, Danielle, Christel, Sylvie, Mickaël (merci de veiller sur nous tous les soirs à la fermeture du service!), **Sandra S...**

A l'équipe de centre laser qui nous chouchoute lors de nos plages de laser et de talos :

Audrey, Isa, Nathalie et Sylvie.

Et dans le désordre, **Isa, Sandra S, Nicole, Serge, Marie-Jo, Olivia, Anne, Séverine, Vilma, Jojo** (qui illumine mes nuits de garde)...

Mes remerciements à l'équipe 12 et 1 du C3M :

Claire, tu m'as royalement encadrée dans mon travail de master 2, merci infiniment pour ta patience et ta gentillesse.

Patricia, ton humour et tes commentaires niçois (type « fête à la fougasse ») me manquent!

Marina, j'ai beaucoup apprécié ta sympathique compagnie (oui je sais c'était facile) ...

Karine, pour ta bonne humeur et aussi ta mauvaise humeur!

Marilyne, ton amour pour les pâtes monoprix et tes origines siciliennes font de toi une grande originale!

Mickaël, pour ton humour Batman et tes histoires de chasse au coin café!

Et à tous ceux qui vont ont partagé mon quotidien pendant un an : **Ali, Stephane, les « Ballotti », Michaël et son ami de cœur, Florian, Mélanie, Elodie, Gian-Marco, Daniel...**

Merci à mes amis :

Anne-Charlotte (et Fabien!), vieille branche j'espère que tu seras fière de moi quand tu liras cette thèse. Je t'adore au-delà de l'amitié!

Laurie, je pense à toi à l'autre bout du monde...

Sylvieille (et Bruno!), sans toi l'externat et l'internat n'auraient pas été aussi passionnants, tes qualités humaines et intellectuelles m'épatent! J'ai de la chance d'être ton amie.

Charlotte (et Seb!), je suis très attachée à notre amitié. Ta droiture m'impressionne!

Sophie, mon éternelle voyageuse, merci pour l'ouverture d'esprit que tu m'as apportée.

Solène, Piera, Cécile, Solenne qui ont partagé mon externat, je pense à vous aux 4 coins de la France et même en Belgique!

Bérengère, Séverine, Nihal, Johan, Marc-Olivier, Cédric, Roberto, Karine R, Elisa, pour avoir partagé vos études de Médecine avec moi.

Clarisse et Anthony, pour m'avoir fait découvrir le Ruinard!

Merci à ma famille :

Mon Sébastien, l'homme de ma vie, qui m'a soutenue et aimée pendant ces longues mais heureuses années d'internat.

Mes parents, merci pour votre soutien infini et votre amour. J'espère que vous êtes fiers de moi. Je vous dédie cette thèse.

Ma sœur Candice, merci d'être là, je ne peux imaginer ma vie sans toi.

Mamie Helyette et Mamie Monique, mes mamies qui n'auront malheureusement pas survécu à mon internat...vous avez toujours cru en moi.

Les Pasquini, en ce jour important pour moi, je me réjouis de votre présence.

Les Jannin, pour l'intérêt que vous portez à mes études, votre présence me fait très plaisir.

Les Jannin d'Aix, pour votre suivi bienveillant.

Mes cousines de Marseille, pour votre soutien au cours de mes examens marseillais!

Ma belle-famille (qui porte bien son nom), Catherine, Jean-Luc, Jeanine, Aurélie et Marc (et...), je suis heureuse de faire partie de votre famille. Et un grand merci à Catherine qui m'a relookée comme une professionnelle pour ce grand jour!

Introduction

D'après le Vitiligo European Task Force (VETF), le vitiligo est une maladie chronique et acquise de la pigmentation cutanée caractérisée par des macules blanches souvent symétriques ayant tendance à s'agrandir avec le temps et correspondant à la perte des mélanocytes fonctionnels de l'épiderme et parfois du follicule pileux¹. Son incidence est évaluée entre 0,5 et 1% sans prédominance de sexe². Le vitiligo est souvent associé à d'autres maladies auto-immunes (jusqu'à 25-30% des patients avec un vitiligo généralisé selon les séries), notamment thyroïdiennes³. Le caractère très affichant des lésions de vitiligo entraîne souvent une stigmatisation des personnes atteintes. Il est aujourd'hui clairement démontré que le vitiligo altère de façon notable la qualité de vie des patients sur le plan professionnel, social et sexuel^{4,5}. Ainsi, le vitiligo induit une demande thérapeutique très importante mais les traitements actuels restent limités.

1. Clinique

1.1. Formes cliniques

- Vitiligo non segmentaire

Le vitiligo non segmentaire est la forme clinique la plus fréquente avec des macules totalement achromiques symétriques réparties sur tout le corps, principalement sur le visage, les extrémités, les proéminences osseuses (sacrum, coudes, genoux) et les zones périorificielles.

Le vitiligo focal est caractérisé par une distribution des macules dans une même zone inférieure à 10-15cm² sans systématisation à un dermatome. Il s'agit souvent d'une forme débutante de vitiligo.

A l'inverse, lorsque la dépigmentation atteint la totalité ou la quasi-totalité du corps, on parle de vitiligo universel. Cette forme clinique est heureusement rare.

- Vitiligo segmentaire

Le vitiligo segmentaire se caractérise par la distribution des macules sur un segment unilatéral du corps suivant un dermatome. En général, un seul segment est atteint, il s'agit fréquemment du territoire du trigéminé. Cette forme de vitiligo doit être individualisée : elle survient généralement dans l'enfance, est peu évolutive et n'a pas la même réponse aux traitements que le vitiligo non segmentaire. Les mécanismes physiopathologiques du vitiligo segmentaire semblent être partiellement différents des formes non segmentaires. Il peut exceptionnellement être associé à un vitiligo généralisé, on parle alors de forme mixte⁶.

- Vitiligo occupationnel

Cette forme particulière de vitiligo est induite par contact avec des substances chimiques, souvent dans le cadre professionnel. Les principales substances incriminées sont le monobenzylesther d'hydroquinone contenu dans certains objets en caoutchouc et les dérivés aromatiques et aliphatiques des phénols et catéchols utilisés dans certaines résines et détergents. Le vitiligo s'étend alors au-delà de la zone initiale de contact avec l'agent incriminé⁷.

1.2. Aspects cliniques particuliers

- La présence d'une leucotrichie (dépigmentation des poils, cils, sourcils ou cheveux) sur une plaque de vitiligo est un facteur de mauvaise réponse au traitement mais n'empêche cependant pas la repigmentation. En effet, les cellules souches mélanoblastiques sont présentes dans le follicule pileux même lorsque ce dernier est depigmenté⁸.
- Le phénomène de Koebner a été décrit dans le vitiligo, il correspond à l'apparition de lésions de vitiligo sur des zones de peau saine suite à un traumatisme. Il serait associé à des vitiligos plus étendus et actifs et à une mauvaise réponse aux traitements. Pour certains auteurs, il expliquerait le développement du vitiligo sur les zones de possible frottement⁹.
- Le phénomène de Sutton, ou halo naevus, peut survenir chez les patients vitiligo. Il s'agit de l'apparition d'un halo de dépigmentation autour d'un naevus pigmenté pouvant aboutir à la régression du naevus via un processus immunologique dirigé contre les naevocytes. Cependant, ce phénomène peut également survenir chez des patients non atteints de vitiligo sans que cela ne présage d'une prédisposition à développer la maladie¹⁰.
- Le vitiligo polychrome se caractérise par la présence de zones hypochromes en périphérie d'une plaque dépigmentée. Cet aspect pourrait être en rapport avec une évolution lente et correspondrait à une diminution du nombre de mélanosomes¹¹.
- Le vitiligo hypochrome, ou vitiligo minor, est une forme méconnue et sous diagnostiquée de vitiligo où les lésions sont hypopigmentées et pas totalement achromiques comme c'est habituellement le cas dans le vitiligo. Il est observé chez

les personnes de phototypes élevés et pose alors des problèmes de diagnostic différentiel notamment avec les dermatoses pouvant entraîner une hypopigmentation post-inflammatoire.

- Le vitiligo punctate se caractérise par des macules achromiques de très petite taille
- Le vitiligo inflammatoire peut se caractériser par des lésions à contours érythémateux, squameux ou hyperpigmentés correspondant histologiquement à un infiltrat lichénoïde¹². Cette présentation clinique peut être trompeuse et poser le problème du diagnostic différentiel notamment avec un lupus érythémateux chronique.
- Des atteintes extra-cutanées sont parfois observées dans le vitiligo. Les macules dépigmentées peuvent se localiser uniquement sur les muqueuses ou les semi-muqueuses. Des lésions dépigmentées non inflammatoires de la choroïde et de l'épithélium rétinien pigmenté sont décrites chez 20 à 40% des patients atteints de vitiligo mais sont asymptomatiques dans la majorité des cas.

1.3. Evolution

Le vitiligo peut débuter insidieusement ou de façon brutale, généralement entre 20 et 30 ans, plus rarement dans l'enfance. L'évolution est généralement lente avec une extension centrifuge des macules préexistantes et l'apparition de nouvelles lésions dont la détection est facilitée par l'examen en lampe de Wood. Les lésions de vitiligo apparaissent alors sous forme de lésions très blanches (et non grises comme dans les hypopigmentations). La comparaison des bordures de la lésion en lumière visible et en Wood permet de présager du caractère évolutif ou régressif de la plaque de vitiligo. Ainsi, si les limites de la lésion en

lumière de Wood sont plus larges qu'en lumière visible, cela indique que le vitiligo est en progression infraclinique.

Le profil évolutif du vitiligo segmentaire est différent. Il débute dans la majorité des cas avant l'âge de 18ans et est beaucoup plus stable¹³.

1.4. Diagnostics différentiels

Le vitiligo peut être confondu avec d'autres leucodermies, il est donc nécessaire de connaître les diagnostics différentiels à évoquer en présence d'une leucodermie¹.

- Les hypopigmentations post-inflammatoires (secondaires à une dermatite atopique, ou un psoriasis), post-infectieuses (secondaires à la lèpre ou au pityriasis versicolor).
- Les leucodermies post traumatiques sont identifiables par l'histoire clinique.
- Le mycosis fongoïde peut prendre la forme de plaques hypopigmentées sur les peaux foncées, c'est l'histologie qui permet alors de trancher.
- Les formes congénitales de vitiligo sont exceptionnelles et doivent d'abord faire éliminer un piébalisme, en particulier lorsque les zones dépigmentées sont situées en médiathoracique, sur les membres ou typiquement dans la région médiofrontale associée à une mèche blanche. L'histoire familiale est également souvent très informative.
- Le vitiligo segmentaire doit être distingué du naevus depigmentosus qui est congénital, hypochromique (et non achromique), stable et qui grandit proportionnellement avec l'enfant. Contrairement au vitiligo, l'exposition solaire peut atténuer la différence de pigmentation avec la peau normale il contient un

nombre quasi normal de mélanocytes (c'est la production de mélanine qui est diminuée).

- Les lésions d'incontinentia pigmenti hypochromiques (au stade adulte), l'hypomélanose de Ito et autres mosaïcismes pigmentaires sont disposés de façon blaschkolinéaire.
- En cas de taches achromiques multiples (plus de 3) en forme de « feuille de sorbier », le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville doit être évoqué.
- Le mélasma peut parfois être confondu avec un vitiligo du visage chez des sujets de phototype clair.
- Des dépigmentations vitiligoïdes ont été décrites dans le mélanome, elles seraient associées à une régression du mélanome, spontanée ou après immunothérapie type interféron, ou anticorps anti-CTLA4¹⁴. Il est intéressant de noter qu'une corrélation inverse entre risque de vitiligo et de mélanome a été montrée dans la population caucasienne¹⁵.
- Enfin, des dépigmentations vitiligoïdes ont, par ailleurs, été décrites aux extrémités chez des patients sous inhibiteur de tyrosine kinase et notamment l'imatinib¹⁶.

2. Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, la dépigmentation cutanée est due à la disparition des mélanocytes via un mécanisme complexe impliquant des facteurs génétiques, dysimmunitaires, biochimiques et environnementaux qui n'est pas encore totalement élucidé.

2.1. Génétique

La prévalence du vitiligo dans les familles de patients atteints est plus élevée que dans la population générale suggérant que des facteurs génétiques jouent un rôle important. Six à 8% des parents au premier degré de patients atteints de vitiligo vont développer un vitiligo généralisé avec une concordance de 23% chez les jumeaux homozygote. Le mode de transmission ne peut être expliqué simplement par la génétique Mendélienne et se caractérise par une pénétrance incomplète, de multiples loci de susceptibilité et une hétérogénéité génétique^{3,17}. De larges screening du génome de patients atteints de vitiligo non segmentaire ont permis de mettre en évidence un lien significatif avec plusieurs gènes. A ce jour une forte association est démontrée avec certains gènes impliqués dans la mélanogenèse *TYR*, *MC1R*, *OCA2-HERC2* mais aussi avec les gènes HLA, *NLRP1* (aussi appelé *NALP1*), *PTPN22*, *SMOC2*, *LPP*, *IL2RA*, *UBASH3A*, *C1QTNF6*, *RERE*, *GZMB*, *IFIH1*, *CD80*, *CLNK*, *BACH2*, *SLA*, *CASP7*, *CD44*, *IKZF4*, *SH2B3*, *TOB2*^{18,19}. La plupart de ces gènes codent pour des protéines immunomodulatrices et/ou ont été associés à d'autres maladies immunitaires.

2.2. Hypothèse immunologique

Des données récentes soulignent également le rôle du système immunitaire inné et adaptatif.

En effet, des infiltrats de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques en bordure des lésions actives de vitiligo ont été mis en évidence²⁰. Par ailleurs, les lymphocytes T régulateurs seraient moins nombreux dans les peaux vitiligos d'où un défaut de modulation de la réponse immunitaire²¹. De plus, la responsabilité des lymphocytes de type Th1 et Th17 et de cytokines telles que l'IFN γ ou l'IL22 est de mieux en mieux établie²². Enfin, des études *in*

vitro ont montré une augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires IL-6 et IL-8 par les monocytes de patients ayant un vitiligo actif²³.

La présence d'auto-anticorps circulants spécifiques des antigènes membranaires ou cytoplasmiques des mélanocytes dans le sérum de certains patients atteints de vitiligo suggère une participation de l'immunité humorale^{24,25}. Le vitiligo est d'ailleurs souvent associé à d'autres maladies auto-immunes, la plus fréquente étant la thyroïdite de Hashimoto. L'association à d'autres pathologies telles que l'anémie de Biermer, la maladie d'Addison, les MICI et le lupus systémique ont également été rapportées³.

On ne sait pas toutefois si la composante immunitaire est la cause initiale de la destruction des mélanocytes, ou si cette dernière est activée secondairement.

2.3. Hypothèse non immunologique ou toxique

- Anomalies mélanocytaires : sensibilité au stress oxydatif

Il existe un déséquilibre de la balance redox dans le mélanocyte de vitiligo résultant d'un taux élevé de métabolites toxique des catéchols et de radicaux libres et/ou d'un système antioxydant défectueux. Ainsi, les mélanocytes de patients atteints de vitiligo seraient particulièrement sensibles au stress oxydatif²⁶.

- Anomalies kératinocytaires

L'implication de l'épiderme et notamment des kératinocytes dans la pathogénie du vitiligo a été suggérée par plusieurs études. Il semblerait que les kératinocytes des peaux vitiligo soient altérés sur le plan morphologique et fonctionnel. Ils ne produiraient pas assez de

facteurs de croissance spécifiques des mélanocytes et sécrèteraient des cytokines pro inflammatoires²⁶.

2.4. Lien entre hypothèses immunologique et non immunologique

Ces dernières années, une approche bipolaire de la pathogénie du vitiligo est privilégiée. Des études suggèrent que le stress oxydatif pourrait jouer un rôle important dans l'initiation du processus auto-immun. En effet, chez les patients présentant un vitiligo depuis moins de 3 mois, on observe un taux moins élevé d'anticorps anti-mélanocytes et un taux plus élevé de stress oxydatif en comparaison aux vitiligos plus anciens. Des études suggèrent que des niveaux élevés de radicaux libres dans les mélanocytes pourraient induire une apoptose de ces derniers, libérant ainsi des protéines de mélanocytes dans le système reconnu comme autoantigènes par le système immunitaire²⁷. De plus, le niveau intracellulaire de peroxyde d'hydrogène et de radicaux libres augmenterait en réponse au $TNF\alpha$ ce qui auto entretiendrait le phénomène. Par ailleurs, il a récemment été montré que dans des mélanocytes exposés au phénol, le stress oxydatif induit la production d'IL6 et d'IL8^{28,29}. Ainsi, le stress oxydatif pourrait avoir un rôle déclencheur qui, associé à des anomalies génétiques altérant l'immunité, la détoxification de métabolites des catéchols, la fonction des kératinocytes et des mélanocytes, conduirait *in fine* à la disparition des mélanocytes^{30,31}.

3. Thérapeutique

Le vitiligo a longtemps été considéré à tort comme une pathologie bénigne, d'origine psychologique et quasi impossible à traiter. De nombreux traitements médicaux ou chirurgicaux sont aujourd'hui disponibles mais seule une minorité a montré une réelle

efficacité dans des essais contrôlés. Le mode d'action exact des traitements utilisés dans le vitiligo reste mal connu et reflète la connaissance incomplète de sa physiopathologie. La prise en charge du vitiligo a fait l'objet de recommandations parues dans le BJD en 2012³².

3.1. Vitiligo localisé

Les dermocorticoïdes forts ou le tacrolimus sont des traitements de choix.

L'utilisation des dermocorticoïdes doit être limitée à 3 mois du fait des effets secondaires locaux (atrophie cutanée, hypertrichose, acné)³³. Les dermocorticoïdes à activité forte sont à privilégier, notamment en cas de vitiligo très étendu car leur efficacité est équivalente aux dermocorticoïdes à activité très forte avec une meilleure tolérance.

Les inhibiteurs de la calcineurine topiques (tacrolimus et pimecrolimus) sont une bonne alternative aux dermocorticoïdes au long cours y compris chez l'enfant et particulièrement sur le visage et le cou. Leur efficacité est équivalente aux dermocorticoïdes³⁴⁻³⁶. Le pimecrolimus n'est pas disponible en France. Le tacrolimus est un macrolide immunosuppresseur qui agirait en inhibant l'activation et la maturation des lymphocytes T et donc la production de cytokines comme le $\text{TNF}\alpha$. De plus, il accélérerait la migration et la différenciation des mélanocytes. Le tacrolimus est utilisé hors AMM sous forme de pommade à 0,1% et doit être appliqué 2 fois par jour. Son principal avantage par rapport aux dermocorticoïdes est l'absence d'effets secondaires à type d'atrophie cutanée permettant un usage prolongé. Les principaux effets indésirables rapportés sont une sensation de brûlure, un érythème ou un prurit. Le tacrolimus est plus efficace en période estivale et en association avec une photothérapie. Les risques potentiels à long terme, notamment carcinologiques, ne peuvent pas encore formellement être éliminés, mais l'ensemble des données actuelles est très rassurant.

La photothérapie excimer à 308nm (laser ou lampe)³⁷ est intéressante pour les lésions récentes de petite taille ou chez l'enfant, pour éviter les effets secondaires que provoquerait une irradiation corps entier avec des UVB conventionnels (cancers cutanés, dermatoses photoaggravées). Son coût étant supérieur à celui des dermocorticoïdes ou du tacrolimus, l'excimer est à réserver en cas d'échec ou de contre-indication à ces traitements. Il est intéressant de noter que lampes et lasers excimer ont une efficacité équivalente pour traiter les vitiligos non segmentaires³⁸.

Enfin, des greffes peuvent être proposées en cas d'échec mais sur des zones de petite taille stables depuis au moins 1an.

3.2. Vitiligo segmentaire

Le traitement médical doit être essayé en première intention (dermocorticoïdes, tacrolimus, lampe ou laser excimer). En cas d'échec, les traitements chirurgicaux type greffe tissulaire ou de suspension épidermique sont une option intéressante, notamment pour les atteintes du visage^{39,40}.

3.3. Vitiligo étendu

La photothérapie est efficace et reste le meilleur traitement pour les formes étendues (atteinte de plus de 20% de la surface cutanée totale).

La photothérapie UVA associée à des photosensibilisants topiques ou systémiques comme le psoralène (PUVA) donne des résultats décevants en terme de pourcentage de

repigmentation esthétiquement satisfaisante c'est-à-dire supérieure à 75%. Les effets indésirables limitent son utilisation avec des réactions phototoxiques, des troubles digestifs et oculaires ainsi que la nécessité d'une photoprotection dans les heures qui suivent la PUVA. De plus, il existe un risque carcinogène notamment de carcinome épidermoïde cutané et à un moindre degré de carcinome basocellulaire, ainsi que de mélanome à plus long terme.

La photothérapie UVB à spectre étroit (NB-UVB, 311nm) est plus efficace et mieux tolérée que la PUVA, ainsi, les NB-UVB sont à préférer à la PUVA pour des vitiligos étendus⁴¹. Deux à trois séances par semaines sont recommandées et peuvent être poursuivies aussi longtemps que la peau continue à repigmenter. La durée d'irradiation maximale est fixée à 2ans.

3.4. Traitement des localisations difficiles

La réponse au traitement dépend fortement de la localisation des plaques de vitiligo. Si le visage et, dans une moindre mesure, le cou sont des zones pour lesquelles des repigmentations complètes ou quasi complètes sont fréquemment obtenues, le reste du corps et particulièrement les saillies osseuses et les extrémités sont des zones qui demeurent très difficiles à repigmenter. L'intérêt de combiner diverses approches thérapeutiques afin d'obtenir une repigmentation optimale apparaît aujourd'hui clairement. Ainsi, pour ces zones difficiles, la photothérapie doit être combinée d'emblée aux dermocorticoïdes à raison d'une application par jour 3 semaines sur 4 les 3 premiers mois de la photothérapie (en cabine, lampe ou laser excimer)⁴². De même, un effet synergique du tacrolimus associé avec la photothérapie UVB a clairement été démontré⁴³.

3.5. Place de la dépigmentation et des cosmétiques

Les techniques de camouflage (autobronzants, fond de teint)⁴⁴ peuvent être utiles pour masquer les lésions les plus affichantes. Le camouflage par tatouage peut être intéressant mais uniquement pour des zones telles que les lèvres ou les mamelons chez les patients de phototype foncé⁴⁵.

Enfin, en cas de vitiligo très extensif, la dépigmentation des îlots de peau saine restants par agents chimiques ou par laser peut donner des résultats esthétiques acceptables. Le patient doit être prévenu du caractère irréversible de la dépigmentation. Le monobenzyléther d'hydroquinone (MEBH) est utilisé sous forme de crème à 20% à appliquer 2 à 3 fois par jour pendant 1 à 4 mois⁴⁶. Les lasers pigmentaires déclenchés (type Q-switched ruby) agissent en détruisant la mélanine ainsi que les cellules qui en contiennent. Leur efficacité est similaire aux dépigmentants chimiques mais ils sont plus rapidement efficaces avec moins d'effets secondaires : ils doivent donc être préférés à la dépigmentation chimique⁴⁷⁻⁴⁹.

3.6. Perspectives

Deux perspectives d'approche sont possibles en théorie : soit agir sur le système immunitaire pour empêcher la destruction des mélanocytes, soit stimuler la prolifération et la différenciation des cellules souches mélanocytaires en mélanocytes afin de repigmenter les lésions existantes.

Ainsi, les cellules immunitaires impliquées dans la destruction des mélanocytes et les cytokines produites sont des cibles thérapeutiques potentielles très intéressantes. Leur régulation par des anticorps monoclonaux ou par l'inhibition de leurs voies de signalisation par des inhibiteurs de kinases par exemple pourrait permettre de stopper le processus immunitaire et donc l'évolution du vitiligo. Des modèles murins immunisés par transfert adoptif de lymphocytes T CD8⁺ ont été mis au point ces dernières années. Ils développent un vitiligo dont le phénotype est proche de celui observé chez l'homme. L'IFN γ , CXCL10 et HSP70 apparaissent ainsi comme des cibles très intéressantes dont le blocage permettrait de stopper l'évolution de la maladie chez la souris⁵⁰⁻⁵².

Enfin, il a récemment été montré qu'il existait dans le bulge du follicule pileux^{53,54} et le derme de la peau glabre⁵⁵ des cellules souches capables de migrer dans les couches basales de l'épiderme et de se différencier en mélanocytes fonctionnels. Si l'on parvenait à stimuler cette réserve mélanocytaire, cela constituerait un réservoir majeur pour la repigmentation des plaques de vitiligo.

Traitement proactif du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1%

1. Rationnel de l'étude

Le vitiligo est une maladie chronique pour laquelle nous n'avons aujourd'hui à notre disposition que des traitements suspensifs. Les progrès thérapeutiques, et tout particulièrement le tacrolimus pommade à 0,1%, ont permis d'obtenir des repigmentations esthétiquement satisfaisante (c'est-à-dire d'au moins 75%) dans un nombre non négligeable de cas, notamment sur le visage. Cependant, la redépigmentation après un traitement efficace est un phénomène malheureusement fréquent. Le taux de rechute à un an a ainsi été évalué à 44%⁵⁶. A ce jour il n'existe aucun traitement d'entretien dans le vitiligo qui pourrait prévenir ou du moins diminuer le nombre et/ou l'intensité de ces rechutes. De nombreux patients sont ainsi obligés de refaire une photothérapie ou d'appliquer de nouveau des dermocorticoïdes ou du tacrolimus pendant des périodes prolongées pour espérer repigmenter à nouveau leurs lésions. Outre la nécessité d'utiliser de façon répétée ces traitements, l'impact sur le moral et la qualité de vie est souvent majeur chez des patients qui voient ainsi leur peau se dépigmenter après avoir enfin obtenu une repigmentation.

Le tacrolimus topique utilisé à raison de 2 à 3 fois par semaine en traitement d'entretien dit « proactif » de la dermatite atopique a montré qu'il permettait de diminuer significativement le nombre et l'intensité des rechutes⁵⁷⁻⁶⁰. Nous formulons l'hypothèse que

le tacrolimus pommade à 0,1% par son action immunosuppressive pourrait réduire les rechutes de vitiligo sur les zones déjà repigmentées avec succès.

Objectif principal :

Evaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien 2 fois par semaine par tacrolimus topique versus placebo dans la prévention des rechutes chez des patients atteints de vitiligo ayant obtenu une repigmentation supérieure à 75% suite à un traitement.

Objectifs secondaires :

- Evaluer l'efficacité du tacrolimus dans l'amélioration des repigmentations obtenues après un traitement
- Etudier la tolérance des traitements et la survenue d'éventuels effets indésirables

2. Méthodes

2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective bicentrique comparative randomisée versus placebo. Cette étude a été effectuée dans les services de Dermatologie du CHU de Nice (Pr Lacour) et du CHU de Bordeaux (Pr Taïeb) et s'est déroulée de décembre 2011 à octobre 2013.

Cette étude a obtenu l'accord du CPP le 26 octobre 2011 et a été enregistrée sur ClinicalTrial.gov sous le numéro NCT01841008.

2.2. Population étudiée

Les malades des services de Dermatologie des CHU de Nice et Bordeaux présentant un vitiligo ayant repigmenté suite à un traitement ont été sélectionnés. Ils devaient avoir lu la lettre d'information (Annexe1) et signé le consentement éclairé (Annexe2).

- Critères d'inclusion

- Age > 18ans
- Vitiligo non segmentaire de diagnostic clinique, ayant repigmenté à plus de 75% suite à un traitement (tout type de traitement était accepté : Nb-UVB, PUVA, lampe ou laser excimer à 308 nm, dermocorticoides, tacrolimus topique, greffe)
- Surface totale des plaques traitées lors du traitement d'entretien inférieure à 10% de la surface corporelle totale
- Affiliation à la Sécurité Sociale
- Consentement éclairé signé par le patient

- Critères de non inclusion

- Vitiligo segmentaire
- Vitiligo ayant repigmenté spontanément
- Femme enceinte ou allaitante
- Allergie aux dérivés des macrolides
- Exposition concomitante aux UV ou expositions solaires sans écran protecteur
- Prise concomitante d'un traitement immunosuppresseur par voie orale ou d'une corticothérapie par voie locale (sur les lésions de vitiligo) ou systémique

2.3. Intervention

- Randomisation

Après signature du consentement éclairé et inclusion du patient, un numéro lui était attribué et le patient était randomisé dans un groupe (Protopic 0,1% ou placebo). La liste de randomisation était réalisée par le Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Nice selon la méthode des blocs à l'aide de tables de permutation.

- Double insu

Ni le patient, ni le médecin chargé de faire la surveillance clinique ne savaient quel traitement était administré. Les tubes de Protopic pommade à 0,1% et de placebo pommade étaient reconditionnés afin d'avoir exactement le même aspect visuel. La texture et la couleur des 2 pommades étaient équivalentes. Le prurit et les sensations de picotements sous tacrolimus pommade étant rares dans le vitiligo et pouvant parfois aussi être décrits avec le placebo, il n'était pas possible de différencier les traitements sur ces possibles effets secondaires.

- Visite d'inclusion (V1)

Après un délai de réflexion minimum de 7 jours et la signature du consentement éclairé, les patients débutaient l'étude.

Un questionnaire recueillait les informations démographiques, le phototype, les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux de vitiligo ainsi que les traitements en cours. Etaient également recueillis l'histoire du vitiligo, la localisation actuelle des lésions ainsi que l'activité du vitiligo des derniers mois. La notion d'épisode de repigmentation

antérieure ainsi que ses caractéristiques étaient colligées. Les traitements antérieurement reçus ainsi que leur efficacité étaient notés.

Une ou plusieurs plaques ayant repigmenté étaient choisies pour l'étude, le traitement ayant permis cette repigmentation était noté ainsi que la notion d'éventuels traitements concomitants. Des photographies des zones choisies pour l'étude étaient réalisées en lumière directe et éventuellement UV. Un agenda était remis au patient pour qu'il y note la survenue d'éventuels effets indésirables.

Le traitement topique (tacrolimus ou placebo) était délivré au patient par la pharmacie de l'hôpital et devait être appliqué 2 fois par semaine (à 3 ou 4 jours d'intervalle) pendant 24 semaines.

- Visite de contrôle (V2)

Le patient était revu à la fin du traitement (soit 24 semaines après la visite V1) pour une évaluation finale. Un questionnaire recueillait la compliance au traitement et la survenue d'éventuels effets indésirables. Une évaluation clinique et photographique des lésions traitées était faite.

2.4. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

L'évaluation a été faite en insu du traitement administré sur comparaison des photographies anonymisées en lumière directe +/-UV avant et après 24 semaines de traitement par 2 observateurs indépendants (dermatologues) n'ayant pas suivi les patients. Un score de dépigmentation allant de 0 à 2 était utilisé (Annexe 3).

- Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal utilisé dans cette étude était le pourcentage de lésions sans dépigmentation à 24 semaines (score 0).

- Critères d'évaluation secondaires
- L'efficacité des traitements sur la repigmentation était évaluée par la positivité du PGA (Physician Global Assessment), (Annexe 4).
- La fréquence, la sévérité et le délai de survenue des effets indésirables étaient rapportés dans l'agenda patient.

2.5. Analyse statistique

- Calcul du nombre de lésions nécessaires

Les plaques de vitiligo évoluant indépendamment les unes des autres chez un même patient⁴³, nous avons choisi d'évaluer l'effet du traitement sur chaque plaques et non pas par patient. Selon le nombre de plaques ayant repigmenté préalablement sous traitement, 1 à 4 plaques par patient étaient sélectionnées pour recevoir le traitement proactif.

Le critère de jugement principal étudié dans ce projet était le succès thérapeutique évalué chez les patients après 24 semaines de traitement. Le succès thérapeutique était défini dans notre étude par un score de 0 (absence de dépigmentation). Si l'on considérait qu'une dépigmentation se produirait chez plus de 40% des plaques durant ces 24 semaines de traitement d'entretien et qu'on espérait que le traitement proactif permettrait de réduire le taux de dépigmentation à 10%, une population de 26 plaques par bras était nécessaire (en prenant en compte 10% de perdus de vue). Le nombre total de plaques à inclure pour l'étude était de 52.

- Analyse du critère de jugement principal

Les patients de cette étude ont fait l'objet d'une analyse en intention de traiter, chaque patient a été analysé dans le groupe qui lui a été assigné lors de la randomisation quel que soit le traitement effectivement pris et l'observance thérapeutique. Une analyse *per protocole* a été réalisée dont les résultats ne se substituent pas à ceux de l'analyse en intention de traiter.

On a réalisé la comparaison du taux de succès thérapeutique (score de 0) entre les 2 groupes à 24 semaines au moyen d'un test du χ^2 de Mc Nemar adapté si besoin aux petits échantillons.

- Analyse des critères secondaires

On a réalisé la comparaison du PGA moyen entre les 2 groupes à 24 semaines au moyen d'un T-test.

3. Résultats

3.1. Description de la population incluse

Sur 37 patients sélectionnés, 35 ont été inclus : 27 au CHU de Nice et 8 au CHU de Bordeaux (Figure 1). Deux patientes ne répondaient pas aux critères d'inclusion : l'une avait un vitiligo segmentaire, la deuxième avait repigmenté spontanément.

Six patients sont sortis d'étude :

-Trois patients ont été perdus de vue : il n'a pas été possible de convoquer ces patients pour la 2^{ème} visite, injoignables que ce soit par téléphone ou par courrier.

-Deux patientes ont refusé de poursuivre le protocole par anxiété par rapport au contenu des tubes reconditionnés.

-Un patient a violé le protocole en appliquant la pommade plusieurs fois par jour et a effectué des séances d'UVB TL01 parallèlement sur les zones traitées.

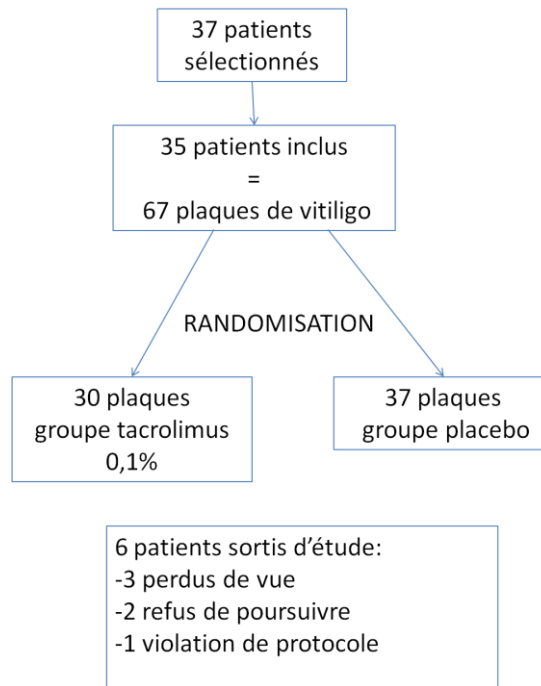


Figure 1. Flow-chart de l'étude

3.2. Caractéristiques démographiques et cliniques du vitiligo

Dans le tableau suivant (Tableau I) sont décrits les caractéristiques des patients, tels que l'âge, le sexe, le phototype, l'histoire du vitiligo, la notion de pathologie autoimmune associée. 90% des patients ont effectué l'étude en dehors de la période estivale. Il n'y a pas de différence significative en terme de saison d'inclusion entre les 2 groupes ($p=0,98$). Nous n'avons pas non plus trouvé de différence significative en terme d'évolutivité du vitiligo entre les 2 groupes ($p=0,25$).

| | Groupe placebo | Groupe Protopic 0,1% | Population totale |
|---|----------------|----------------------|-------------------|
| Sexe, n (%) | | | |
| Homme | 9 | 9 | 18 |
| Femme | 8 | 9 | 17 |
| Age (années) | | | |
| Extrêmes | 21-65 | 20-62 | 20-65 |
| Moyenne | 42 | 44 | 43 |
| Médiane | 44 | 44 | 44 |
| Phototype | | | |
| II | 0 | 3 | 3 (8) |
| III | 12 | 12 | 24 (69) |
| IV | 4 | 2 | 6 (17) |
| V | 1 | 0 | 1 (3) |
| VI | 0 | 1 | 1 (3) |
| Durée d'évolution du vitiligo (années) | | | |
| Extrêmes | 1-39 | 0,8-42 | 0,8-42 |
| Moyenne | 13 | 10 | 12 |
| Médiane | 22 | 19 | 20 |
| Episode de repigmentation précédent, n (%) | | | |
| Spontanée | 3 | 1 | 4 (11) |
| Sous traitement | 6 | 7 | 13 (37) |
| Activité du vitiligo, n (%) | | | |
| Evolutif | 8 | 5 | 13 (37) |
| Non évolutif | 9 | 13 | 22 (63) |
| Saison d'inclusion, n (%) | | | |
| Non estivale | 15 | 16 | 31 (89) |
| Estivale | 2 | 2 | 4 (11) |
| Pathologie auto-immune associée, n (%) | 4 | 3 | 7 (20) |

Tableau I. Description de la population étudiée

3.3. Caractéristiques des zones traitées

Un total de 67 plaques ont été traitées. Les graphiques suivants décrivent la localisation des zones traitées (Figure 2) et le traitement ayant permis la repigmentation (Figure 3).

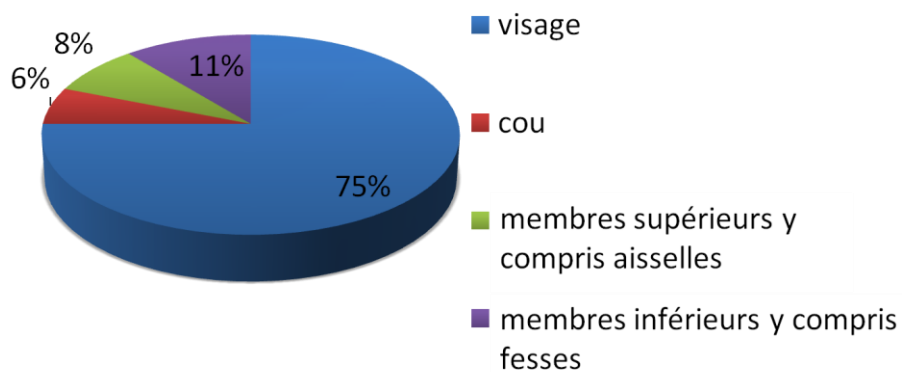


Figure 2. Localisation des zones traitées

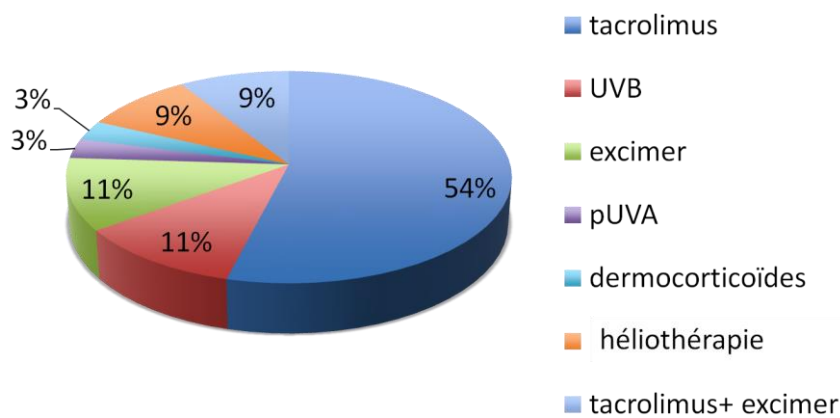


Figure 3. Traitements ayant permis de repigmenter les plaques à plus de 75%

3.4. Efficacité

- Absence de dépigmentation

En analyse per protocole, 46% des lésions sous placebo ont dépigmenté contre seulement 9% des lésions dans le groupe Protopic 0,1% ($p=0,001$) (Tableau II). Nous avons alors analysé ces résultats en intention de traiter dans l'hypothèse du biais maximum considérant que parmi les 6 patients sortis d'étude, les plaques de vitiligo sous placebo n'auraient pas redépigmenté alors que celles ayant reçu le Protopic 0,1% auraient toutes présenté une dépigmentation. Ainsi, en réalisant cette analyse en intention de traiter, 43% des lésions sous placebo dépigmentent contre 17% dans le groupe Protopic 0,1%. Les résultats restent statistiquement significatifs ($p=0,03$) (Tableau III).

| | Placebo, n=28 | Protopic 0,1%, n=33 |
|-----------------------|---------------|---------------------|
| Pas de dépigmentation | 15 54% | 30 91% |
| Dépigmentation | 13 46% | 3 9% |

Tableau II. Analyse des résultats per protocole, **$p=0,001$**

| | Placebo, n=30 | Protopic 0,1%, n=37 |
|-----------------------|---------------|---------------------|
| Pas de dépigmentation | 17 57% | 30 81% |
| Dépigmentation | 13 43% | 7 19% |

Tableau III. Analyse en intention de traiter dans l'hypothèse du biais maximum, **$p=0,03$**

- Amélioration de la repigmentation

Nous avons comparé les PGA (Physician Global Assessment) du groupe placebo versus Protopic 0,1%. Dans le groupe placebo, le PGA moyen était de -12% (-75 ; 83) alors que dans le groupe Protopic 0,1%, le PGA moyen était de 12% (-30 ; 80), ($p=0,003$) (Figure 4).

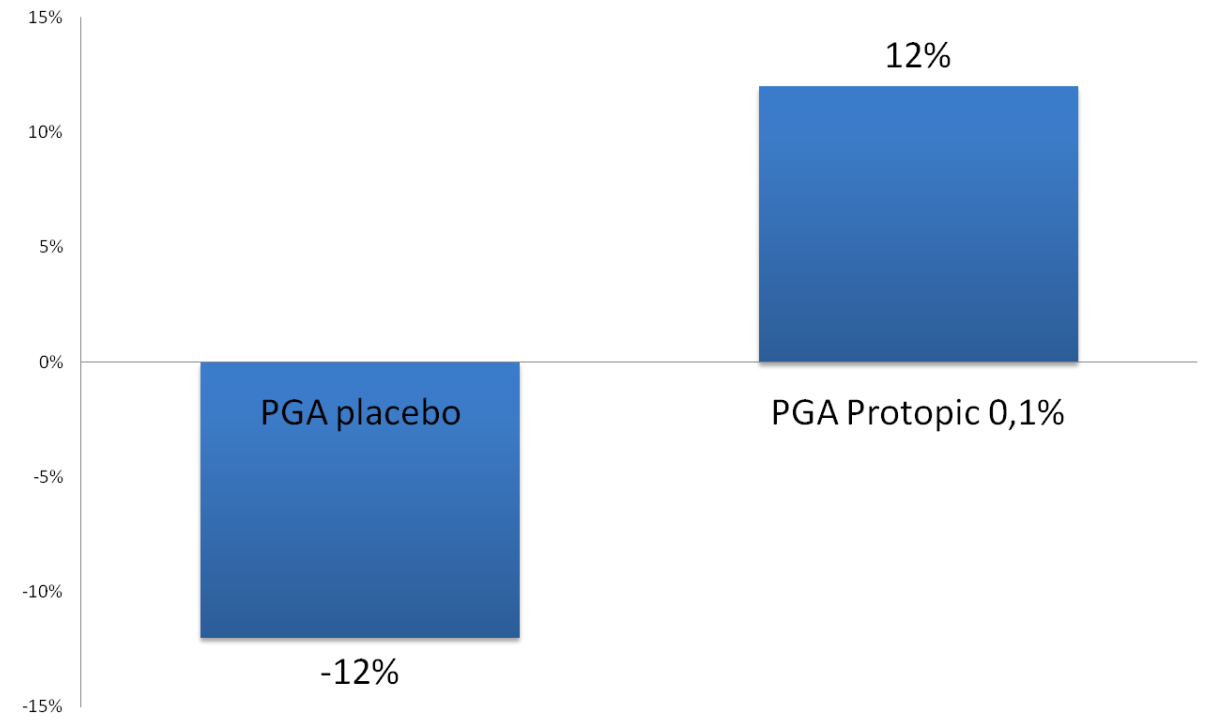


Figure 4. Moyenne du PGA dans le groupe placebo versus Protopic 0,1%, $p=0,003$

3.5. Tolérance

Quatre patients (3 du groupe protopic 0,1%, 1 du groupe placebo) ont rapporté des effets indésirables à type de picotements, d'érythème de la zone traitée ou de sensation de brûlure. Ces effets étaient modérés et transitoires.

4. Discussion

Les résultats de notre étude montrent que le tacrolimus topique utilisé en traitement proactif à raison de 2 applications par semaine permet de diminuer de façon significative les rechutes sur des plaques ayant précédemment repigmenté. Certaines localisations affectées par le vitiligo, telles que le tronc mais surtout le visage et le cou, peuvent aujourd'hui être traitées avec succès dans une majorité des cas⁶¹. Malheureusement, après repigmentation, le taux de rechute est d'environ 40%, ce qui souligne l'intérêt d'un traitement préventif ⁴⁹.. Nous rapportons à notre connaissance la première étude comparative contrôlée proposant de tester un traitement préventif des rechutes de vitiligo. Le concept de traitement proactif dit à faible dose, intermittent et prolongé est inspiré de ce qui se fait dans la dermatite atopique. Plusieurs études parues en 2008 démontrent que le Protopic 0,1% ou 0,03% appliqué 2 à 3 fois par semaine sur des zones bastion apparemment saines permet d'espacer et de diminuer l'intensité des poussées de dermatite atopique⁵⁰⁻⁵³. Ainsi nous avons choisi la même fréquence d'application bihebdomadaire. Dans notre étude, le taux de rechute (score de dépigmentation de 1 ou 2) était de 46% dans le groupe placebo, en conformité avec les données de la littérature, ce qui confirme que notre échantillon paraît représentatif de la population vitiligo. Dans le groupe Protopic 0,1%, la proportion de rechute passe à 9%. Ainsi, le traitement proactif par Protopic 0,1% permet de faire passer le risque de rechute à 6 mois de presque un sur deux à un sur dix. Ces résultats sont statistiquement très significatifs et ils le restent même lorsque l'on applique une analyse en intention de traiter avec technique du biais maximal.

Notre critère principal de jugement étant binaire (dépigmentation ou pas), il ne nous permettait pas d'évaluer si des patients avaient repigmenté lors de la période de traitement

proactif. Le critère secondaire PGA permettait d'avoir une évaluation quantitative de la pigmentation. De façon intéressante, dans le groupe Protopic 0,1%, le PGA attendu était de 0% (pas de dépigmentation), or, nous avons trouvé un score positif. Cela montre que sur certaines plaques, le Protopic 0,1% en traitement proactif, en plus de prévenir la dépigmentation, a également permis de compléter la repigmentation lorsque celle-ci était supérieure à 75% mais encore incomplète.

L'exposition solaire favorisant la repigmentation et les patients ayant été inclus sur une période de 2 années consécutives, nous avons regardé en quelle saison ces derniers ont effectué le traitement. La grande majorité des patients ont été essentiellement inclus en automne ou en début d'hiver. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de saison d'inclusion. Cela limite le biais de confusion qu'aurait pu constituer une exposition concomitante aux UV naturels. Il est par ailleurs important de noter que tous les patients devaient faire une photoprotection des zones traitées pendant toute la durée de l'étude. Il n'y avait pas non plus de différence significative en termes d'évolutivité du vitiligo entre les 2 groupes.

La tolérance du traitement a été bonne et les applications seulement bihebdomadaires jugées peu contraignantes par les patients, ce qui a permis une bonne observance du traitement.

Conclusions et perspectives

Il s'agit du premier traitement préventif des rechutes dans le vitiligo.

Au-delà de la démonstration de la possibilité de réduire les rechutes dans cette pathologie ayant un impact important sur la qualité de vie, ces résultats ont des répercussions très pratiques pour la prise en charge des patients avec vitiligo. Il semble néanmoins licite d'essayer de définir une population cible qui pourrait avoir un bénéfice individuel à suivre ce traitement proactif.

Les rechutes sur les zones repigmentées sont observées chez un peu moins d'un patient sur 2. Ainsi, il ne nous paraît pas justifié de proposer ce traitement proactif en prévention systématique, chez des patients ayant repigmenté grâce à un traitement pour la première fois. Par contre, nous voyons régulièrement en consultation des patients qui répondent très bien aux traitements, notamment en saison estivale mais qui redépignent chaque hiver. Les traitements sont alors souvent répétés et prolongés. Cette répétition annuelle de séances de photothérapie ou d'application de tacrolimus ou de dermocorticoïdes est contraignante, coûteuse et souvent décourageante pour ces patients. Le traitement proactif pourrait permettre à une grande partie de ces patients de maintenir la repigmentation obtenue tout en appliquant un traitement peu contraignant. De plus, cela permettrait de leur épargner une accumulation d'exposition aux UV (naturels ou en photothérapie), car le traitement proactif ne nécessite pas d'exposition solaire concomitante pour être efficace.

La durée du traitement proactif reste cependant encore à déterminer. Il nous paraît licite de maintenir ce traitement proactif tant que le vitiligo reste actif et d'essayer de

l'arrêter en l'absence d'apparition de nouvelle plaque pendant un an. Cependant l'intérêt d'un traitement d'entretien plus prolongé que les 6 mois prescrits pendant notre étude, reste à être évalué.

Résumé

Introduction. Le vitiligo est une maladie ayant un impact important sur la qualité de vie des personnes atteintes. La redépigmentation après un traitement efficace est un phénomène fréquent avec un taux de rechute à un an évalué à plus de 40%. A ce jour il n'existe aucun traitement d'entretien dans le vitiligo qui pourrait prévenir ces rechutes. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien 2 fois par semaine par tacrolimus topique vs placebo dans la prévention des rechutes chez des patients atteints de vitiligo ayant obtenu une repigmentation supérieure à 75% suite à un traitement.

Méthodes. Nous avons réalisé une étude prospective bicentrique comparative randomisée versus placebo. Cette étude a été effectuée dans les services de Dermatologie du CHU de Nice et du CHU de Bordeaux et s'est déroulée de décembre 2011 à octobre 2013. Les patients devaient appliquer la pommade 2 fois par semaine pendant 24 semaines. L'évaluation était faite en insu du traitement administré sur comparaison des photographies avant et après 24 semaines de traitement. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de lésions sans nouvelle dépigmentation à 24 semaines.

Résultats. Trente-cinq patients avec 67 plaques de vitiligo ont été inclus. En analyse per protocole, 46% des lésions sous placebo ont dépigmenté contre seulement 9% des lésions dans le groupe Protopic 0,1% ($p=0,001\%$). En réalisant cette analyse en intention de traiter avec recherche du biais maximal, 43% des lésions sous placebo dépigmentent contre 17% dans le groupe Protopic 0,1%. Les résultats restent statistiquement significatifs ($p=0,03$). La tolérance du traitement a été bonne dans les 2 groupes.

Discussion. Notre étude montre que le tacrolimus topique utilisé en traitement proactif à raison de 2 applications par semaine permet de diminuer de façon significative les rechutes sur des plaques ayant précédemment repigmenté. Il s'agit du premier traitement préventif des rechutes dans le vitiligo.

Bibliographie

- 1 Taieb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007; **20**: 27-35.
- 2 Mosher DB, Fitzpatrick TB. Piebaldism. *Arch Dermatol* 1988; **124**: 364-5.
- 3 Alkhateeb A, Fain PR, Thody A *et al*. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; **16**: 208-14.
- 4 Kent G, Al'Abadie M. Psychologic effects of vitiligo: a critical incident analysis. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 895-8.
- 5 Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes* 2003; **1**: 58.
- 6 Ezzedine K, Gauthier Y, Leaute-Labreze C *et al*. Segmental vitiligo associated with generalized vitiligo (mixed vitiligo): a retrospective case series of 19 patients. *J Am Acad Dermatol*; **65**: 965-71.
- 7 Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res* 2004; **17**: 208-14.
- 8 Song HJ, Choi GS, Shin JH. Preservation of melanoblasts of white hair follicles of segmental vitiligo lesions: A preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; **25**: 240-2.
- 9 van Geel N, Speeckaert R, De Wolf J *et al*. Clinical significance of Koebner phenomenon in vitiligo. *Br J Dermatol*; **167**: 1017-24.
- 10 van Geel N, Vandenhoute S, Speeckaert R *et al*. Prognostic value and clinical significance of halo naevi regarding vitiligo. *Br J Dermatol*; **164**: 743-9.
- 11 Hann SK, Kim YS, Yoo JH *et al*. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 589-96.
- 12 Attili VR, Attili SK. Lichenoid inflammation in vitiligo--a clinical and histopathologic review of 210 cases. *Int J Dermatol* 2008; **47**: 663-9.
- 13 Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T *et al*. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*; **25**: E1-13.
- 14 Rodriguez-Cuevas S, Lopez-Chavira A, Zepeda del Rio G *et al*. Prognostic significance of cutaneous depigmentation in Mexican patients with malignant melanoma. *Arch Med Res* 1998; **29**: 155-8.
- 15 Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Med*; **2**: 78.
- 16 Hasan S, Dinh K, Lombardo F *et al*. Hypopigmentation in an African patient treated with imatinib mesylate: a case report. *J Natl Med Assoc* 2003; **95**: 722-4.
- 17 Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun* 2005; **25 Suppl**: 63-8.
- 18 Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol*; **132**: 268-73.
- 19 Jin Y, Birlea SA, Fain PR *et al*. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet*; **44**: 676-80.
- 20 Lili Y, Yi W, Ji Y *et al*. Global activation of CD8+ cytotoxic T lymphocytes correlates with an impairment in regulatory T cells in patients with generalized vitiligo. *PLoS One*; **7**: e37513.
- 21 Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C *et al*. Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*; **23**: 276-86.

- 22 Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L *et al.* Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*; **25**: 219-30.
- 23 Yu HS, Chang KL, Yu CL *et al.* Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997; **108**: 527-9.
- 24 Harning R, Cui J, Bystryk JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; **97**: 1078-80.
- 25 Song YH, Connor E, Li Y *et al.* The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet* 1994; **344**: 1049-52.
- 26 Dell'anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2006; **19**: 406-11.
- 27 Kuhtreiber WM, Hayashi T, Dale EA *et al.* Central role of defective apoptosis in autoimmunity. *J Mol Endocrinol* 2003; **31**: 373-99.
- 28 Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS *et al.* Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol*; **22**: 245-50.
- 29 Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol*; **132**: 2601-9.
- 30 Passeron T, Ortonne JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*; **132**: 2502-4.
- 31 Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM *et al.* Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993; **2**: 145-53.
- 32 Taieb A, Alomar A, Bohm M *et al.* Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*; **168**: 5-19.
- 33 Njoo MD, Spuls PI, Bos JD *et al.* Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 1532-40.
- 34 Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**: 789-91.
- 35 Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP *et al.* A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 581-5.
- 36 Ho N, Pope E, Weinstein M *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol*; **165**: 626-32.
- 37 Baltas E, Csoma Z, Ignacz F *et al.* Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol* 2002; **138**: 1619-20.
- 38 Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D *et al.* 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol*; **163**: 188-92.
- 39 Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 99-104.
- 40 van Geel N, Wallaey E, Goh BK *et al.* Long-term results of noncultured epidermal cellular grafting in vitiligo, halo naevi, piebaldism and naevus depigmentosus. *Br J Dermatol*; **163**: 1186-93.
- 41 Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM *et al.* Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007; **143**: 578-84.
- 42 Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG *et al.* Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1061-6.
- 43 Ostovari N, Passeron T, Lacour JP *et al.* Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. *Arch Dermatol* 2006; **142**: 252-3.

- 44 Ongenae K, Dierckxsens L, Brochez L *et al.* Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005; **210**: 279-85.
- 45 De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications. *Clin Dermatol* 2008; **26**: 30-4.
- 46 Solano F, Briganti S, Picardo M *et al.* Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res* 2006; **19**: 550-71.
- 47 Boukari F, Lacour JP, Ortonne JP *et al.* Laser-assisted depigmentation for resistant vitiligo: a retrospective case series with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
- 48 Komen L, Zwertbroek L, Burger SJ *et al.* Q-switched laser depigmentation in vitiligo, most effective in active disease. *Br J Dermatol*; **169**: 1246-51.
- 49 Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 760-9.
- 50 Harris JE, Harris TH, Weninger W *et al.* A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN-gamma for autoreactive CD8(+) T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*; **132**: 1869-76.
- 51 Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD *et al.* Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med*; **5**: 174ra28.
- 52 Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM *et al.* CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*; **6**: 223ra23.
- 53 Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H *et al.* Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 2002; **416**: 854-60.
- 54 Nishimura EK. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res*; **24**: 401-10.
- 55 Li L, Fukunaga-Kalabis M, Yu H *et al.* Human dermal stem cells differentiate into functional epidermal melanocytes. *J Cell Sci*; **123**: 853-60.
- 56 Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ *et al.* Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; **56**: 274-8.
- 57 Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA *et al.* Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; **159**: 1348-56.
- 58 Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G *et al.* Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; **63**: 742-50.
- 59 Breneman D, Fleischer AB, Jr., Abramovits W *et al.* Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 990-9.
- 60 Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS *et al.* Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; **122**: e1210-8.
- 61 Passeron T, Ostovari N, Zakaria W *et al.* Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 1065-9.

Annexes

Annexe 1 : Note d'information aux patients

Traitement d'entretien du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1%.

Etude en double aveugle versus placebo

Promoteur de l'étude : CHU de Nice - 4 avenue Reine Victoria - 06003 Nice cedex 1

04 92 03 40 11

Investigateur coordonnateur: Pr. Thierry Passeron

Adresse : Service de Dermatologie. Hôpital Archet 2

Route de St-Antoine de Ginestière

06200 Nice

Téléphone : 04 92 03 64 88

Madame, Monsieur,

Je vous remercie de bien vouloir lire attentivement ces informations avant de prendre votre décision de participation à cette étude. Le médecin responsable discutera avec vous de l'ensemble des aspects de cette étude et il est important que vous lui demandiez des explications si quelque chose ne vous paraît pas clair.

Lorsque vous aurez lu et compris ces feuilles d'informations, vous prendrez votre décision. Un refus de votre part ne modifiera en rien votre prise en charge médicale ultérieure. En cas d'acceptation, nous vous demanderons de signer le formulaire de consentement éclairé précisant que vous participez à cette étude de votre propre volonté. Une copie de la feuille d'information et du formulaire de consentement vous sera remise.

Le promoteur est le CHU de Nice et l'investigateur principal est le Professeur Passeron.

Le Professeur Passeron vous propose de participer à une recherche biomédicale intitulée :

« Traitement d'entretien du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1%. ».

Vous êtes atteints de vitiligo (blanchiment acquis de la peau).

But de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien par tacrolimus topique dans la prévention de la dépigmentation des plaques de vitiligo lorsque qu'une repigmentation satisfaisante a pu être obtenue après un traitement, et ce quel qu'il soit (photothérapie, application de topiques, greffes...).

Déroulement de l'étude

Il est prévu d'inclure 52 patients dans les services centre de Dermatologie des CHU de Nice et de Bordeaux durant 6 mois.

Lors de la 1^{ère} visite, des photographies de référence seront prises et les patients seront tirés au sort pour être répartis entre 2 groupes : un groupe recevra le tacrolimus en pommade à 0,1%, l'autre groupe recevra le placebo. L'étude sera réalisée en double aveugle ce qui signifie que ni le médecin, ni le patient ne sauront quel traitement le patient va recevoir. Les pommades devront être appliquées 2 fois par semaine pendant 24 semaines (c'est-à-dire environ 6 mois). Au terme des 24 semaines de traitement, vous serez reconvoqué pour une deuxième et dernière visite afin d'évaluer les résultats.

Bénéfices et Risques

_ Bénéfice pour vous:

Des traitements de référence existent pour le vitiligo. Lorsqu'on obtient un bon résultat avec un traitement, le risque de dépigmentation après traitement est élevé (plus de 40% par an). Malheureusement il n'existe à ce jour aucun traitement pour prévenir ces rechutes. Le tacrolimus en pommade fait partie des traitements de référence pour le vitiligo. Dans l'eczéma, des applications bihebdomadaires de tacrolimus ont permis de réduire significativement le nombre et l'intensité des poussées tout en ayant une excellente tolérance. Nous nous proposons d'évaluer ce schéma de traitement préventif dans le vitiligo. Si les résultats sont positifs, l'intensité et la fréquence des rechutes de vos plaques de vitiligo seront diminuées.

_ Bénéfice collectif :

A l'heure actuelle il n'existe pas de traitement préventif des rechutes dans le vitiligo. Si notre hypothèse venait à se vérifier, les patients souffrant de cette dermatose ayant un retentissement démontré sur la qualité de vie, pourraient bénéficier d'un maintien de la repigmentation des plaques lorsque celle-ci a pu être obtenue.

_ Risque :

Les risques liés au tacrolimus en pommade sont essentiellement locaux (son passage dans le sang est en effet négligeable dans les conditions de cette étude). Des sensations à type de brûlure, des démangeaisons ou des picotements peuvent être ressentis. Les mêmes effets locaux sont parfois ressentis avec la pommade placebo. La seule contrainte liée à cette étude sera de revenir dans le service de Dermatologie du CHU après la fin du traitement afin de juger des résultats. Aucune procédure invasive ne sera réalisée.

Je décide de participer à l'étude, que dois-je faire concrètement ?

Votre participation à cette recherche est volontaire. Vous êtes libre de refuser d'y participer et vous pourrez quitter l'étude à tout moment sans que cela n'entraîne pour vous de préjudice ou modifie votre relation avec votre médecin pour la poursuite de votre traitement. Vous avez un délai de 7 jours pour prendre votre décision. A l'issue de la recherche, si vous le souhaitez, vous serez informé des résultats globaux de cette recherche par votre médecin et lorsqu'ils seront disponibles. Vous avez la possibilité si vous le souhaitez de vous faire aider d'une personne de confiance.

Cette étude est une étude clinique multicentrique, contrôlée randomisée versus placebo d'une durée totale de 12 mois.

La durée de votre participation sera de 24 semaines.

Ainsi, votre participation à cette étude ne modifiera en rien le déroulement de votre traitement.

Il pourra également être mis fin à votre participation, si le médecin responsable considère qu'il y va de votre intérêt et /ou si vous ne pouvez pas, pour une raison ou une autre, respecter les différents impératifs du protocole.

Modalités administratives

Cette étude se déroulera dans le respect des «Bonnes Pratiques Cliniques» et conformément à la législation en vigueur, en particulier selon les dispositions de la Loi L1121-1.

Le CHU de Nice a souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile (n° de contrat 121608), ainsi que celle de tout intervenant à la recherche, et assumant les conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête.

Le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée III a donné un avis favorable pour la réalisation de ce protocole de recherche le 26 octobre 2011.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a autorisé le démarrage de ce protocole de recherche le (date)

Confidentialité

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle les CHU de Nice et de Bordeaux vous proposent de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales ou les trois premières lettres de votre nom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHU de Nice et de Bordeaux.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Coordonnées des médecins responsables

Pour toute question concernant l'étude, ainsi que vos droits, vous pourrez contacter :

Pr Passeron Thierry
Service de Dermatologie, CHU de Nice
Hôpital Archet 2
Rte de St-Antoine de Ginestière
06200 Nice
Tel : 04 92 03 64 88 / 04 92 03 60 02
Fax : 04 92 03 65 60
Email : passeron@unice.fr

Annexe 2 : Formulaire de Consentement éclairé

Traitement d'entretien du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1%.

Etude en double aveugle versus placebo

Promoteur de l'étude : CHU de Nice - 4 av reine Victoria - 06003 Nice cedex 1

Investigateur coordonnateur: Pr. Thierry Passeron

Adresse : Service de Dermatologie. Hôpital Archet 2

Rte de St-Antoine de Ginestière

06200 Nice

Téléphone : 04 92 03 64 88

Je soussigné(e) -----

Né(e) le ----/-----/-----

demeurant à (adresse complète)-----

déclare avoir compris le but et les modalités de l'étude intitulée « **Traitement d'entretien du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1%** » qui m'ont été pleinement expliqués par le médecin investigateur.

Les informations relatives au principe de l'étude et son intérêt m'ont bien été communiquées dans la Note d'information. J'ai eu la possibilité de l'étudier attentivement. Des réponses ont été apportées à toutes mes questions. J'ai disposé d'un délai de réflexion avant de prendre ma décision.

J'accepte de participer volontairement à cette étude. Il m'a bien été précisé que je pouvais refuser d'y participer et que dans le cas d'une participation à celle-ci, je pouvais revenir sur ma décision à tout moment. On m'a expliqué également que j'ai la possibilité de contacter l'un des investigateurs de l'étude pour poser des questions à tout moment avant et en cours d'étude.

J'ai reçu toutes les réponses à mes questions et bénéficierai d'un délai de réflexion si je le souhaite.

J'ai bien noté que le CHU de Nice, promoteur de l'étude, peut arrêter à tout moment ma participation à l'étude s'il le juge nécessaire.

J'ai été informé(e) de la nature du projet de recherche et de ses buts conformément à la Déclaration d'Helsinki (1964), modifiée à Tokyo (1975), Venise (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996) et Edimbourg (2000).

J'ai bien compris les bénéfices et les risques éventuels liés à cette étude. J'ai reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.

(Pour les femmes en âge de procréer) Je certifie ne pas être enceinte, ne pas allaiter et utiliser un moyen de contraception pendant toute la durée de l'étude.

J'ai bien noté que cette étude est réalisée conformément à la Loi de Santé Publique 2004-806 du 9 août 2004, relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales et conformément aux bonnes pratiques cliniques et que cette recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée V le 26 octobre 2011.

J'ai bien noté que les données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par Dr nom et éventuellement un représentant des Autorités de Santé.

J'ai été informé(e) conformément à la Loi Informatique et Liberté n°2004-801 du 6/08/2004 que certaines données à caractère personnel me concernant feront, pour cette étude, l'objet d'un traitement informatisé et que cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté.

J'ai été informé(e) :

- de la nature des informations transmises (âge, sexe, traitements médicaux...),
- de la finalité du traitement des données.
- que, pour cette étude, le promoteur a souscrit une assurance en responsabilité Civile auprès de la SHAM, sous le numéro de contrat 121 608.
 - que, conformément à l'article 1121-11 du Code de la Santé Publique un examen préalable ainsi que l'affiliation à un régime de Sécurité Sociale sont obligatoires.
 - que certaines données nominatives me concernant feront l'objet d'un traitement informatisé dans le respect du secret médical.
 - de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.
 - que toutes les données resteront confidentielles.
 - que, conformément à la loi du 09 août 2004, à la fin de l'étude je peux demander à l'investigateur une synthèse des résultats globaux de la recherche. Il m'a été garanti que toute information nouvelle survenant en cours d'essai me sera transmise.
 - de mon droit d'accès et de rectification à ces données directement ou indirectement par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet
 - de mon droit d'obtenir les résultats globaux de la recherche

J'ai bien noté que j'avais la possibilité de me faire aider d'une personne de confiance.

Je certifie sur l'honneur que de ne pas participer à une autre recherche biomédicale (si période d'exclusion)

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Le -----

Le -----

NOM de l'intéressé

NOM de l'investigateur

Signature de l'intéressé(e) précédée de la
mention "lu et approuvé"

Signature du médecin précédée
de la mention "lu et approuvé"

NB : fait en deux exemplaires dont un remis au patient.

Annexe 3: Score de dépigmentation

- 0 Pas de dépigmentation par rapport à la photographie initiale
- 1 Dépigmentation de moins de 50% par rapport à la photographie initiale
- 2 Dépigmentation de plus de 50% par rapport à la photographie initiale

Annexe 4: PGA (Physician Global Assessment)

Evaluation clinique du pourcentage d'amélioration (score positif) ou d'aggravation (score négatif) de la dépigmentation entre la photographie initiale et la photographie de fin d'étude en lumière visible +/- Wood

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 8 |
| Introduction..... | 15 |
| 1. Clinique | 15 |
| 1.1. Formes cliniques..... | 15 |
| 1.2. Aspects cliniques particuliers | 17 |
| 1.3. Evolution..... | 18 |
| 1.4. Diagnostics différentiels | 19 |
| 2. Physiopathologie | 20 |
| 2.1. Génétique | 21 |
| 2.2. Hypothèse immunologique | 21 |
| 2.3. Hypothèse non immunologique ou toxique..... | 22 |
| 2.4. Lien entre hypothèses immunologique et non immunologique..... | 23 |
| 3. Thérapeutique | 23 |
| 3.1. Vitiligo localisé..... | 24 |
| 3.2. Vitiligo segmentaire..... | 25 |
| 3.3. Vitiligo étendu | 25 |
| 3.4. Traitement des localisations difficiles | 26 |
| 3.5. Place de la dépigmentation et des cosmétiques..... | 27 |
| 3.6. Perspectives..... | 27 |
| Traitement proactif du vitiligo non segmentaire avec le tacrolimus pommade à 0,1% | 29 |
| 1. Rationnel de l'étude | 29 |
| 2. Méthodes | 30 |
| 2.1. Type d'étude..... | 30 |
| 2.2. Population étudiée | 31 |
| 2.3. Intervention..... | 32 |
| 2.4. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance | 33 |
| 2.5. Analyse statistique | 34 |
| 3. Résultats | 35 |
| 3.1. Description de la population incluse | 35 |
| 3.2. Caractéristiques démographiques et cliniques du vitiligo | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3. Caractéristiques des zones traitées..... | 38 |
| 3.4. Efficacité | 39 |
| 3.5. Tolérance..... | 40 |
| 4. Discussion..... | 41 |
| Conclusions et perspectives | 43 |
| Résumé..... | 45 |
| Bibliographie..... | 47 |
| Annexes | 50 |
| Annexe 1 : Note d'information aux patients..... | 50 |
| Annexe 2 : Formulaire de Consentement éclairé..... | 54 |
| Annexe 3: Score de dépigmentation | 57 |
| Annexe 4: PGA (Physician Global Assessment) | 58 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1. Flow-chart de l'étude | 36 |
| Figure 2. Localisation des zones traitées..... | 38 |
| Figure 3. Traitements ayant permis de repigmenter les plaques à plus de 75% | 38 |
| Figure 4. Moyenne du PGA dans le groupe placebo versus Protopic 0,1%, p=0,003 | 40 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I. Description de la population étudiée | 37 |
| Tableau II. Analyse des résultats per protocole, p=0,001 | 39 |
| Tableau III. Analyse en intention de traiter dans l'hypothèse du biais maximum, p=0,03 | 39 |

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »